

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Статья поступила в редакцию 22.06.2018 г.

Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю.

Кемеровский государственный медицинский университет,

ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20»,

г. Кемерово, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ
В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**Цель работы** – изучить преимущества жидкостной цитологии в сравнении с ПАП-тестом в ранней диагностике рака шейки матки.**Материалы и методы.** 46 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся в женскую консультацию в ГБУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 20» для планового осмотра, исследованные клиническим, лабораторным, статистическим методами.

Всем женщинам проведен цитологический скрининг путем как технологии ПАП-теста, так и жидкостной.

Результаты. Результаты цитологического скрининга путем ПАП-теста показали норму у 25 женщин (54,3 %); воспалительный тип – у 18 (39,1 %). У 3 женщин забор материала был неадекватный.

Результаты цитологического скрининга путем жидкостной цитологии показали негативный результат у 22 женщин (47,8 %); цитогранию в пределах нормы (воспалительный мазок) – у 18 (39,1 %); атипические клетки многослойного плоского эпителия неясного значения – у 5 (10,9 %); низкую степень эпителиального плоскоклеточного поражения – у 1 (2,2 %).

Чувствительность ПАП-теста составила 31,0 % и была значительно ниже, чем жидкостной цитологии – 74,0 %. Специфичность ПАП-теста была выше и составила 86,0 %, в то время как жидкостной цитологии – 73,0 %. Прогностическая ценность положительного результата ПАП-теста соответствовала жидкостной цитологии (соответственно, 85,0 % и 86,0 %). Прогностическая ценность отрицательного результата теста жидкостной цитологии оказалась выше, чем у ПАП-теста (соответственно, 55,0 % и 33,0 %).

Заключение. Анализируя полученные результаты нами установлено, что жидкостная цитология позволяет с большей точностью вероятности дать положительный результат у женщин, у которых болезнь действительно существует, и в меньшей степени, у которых болезни нет. Вероятность наличия заболевания оба скрининга прогнозируют одинаково. Прогноз вероятности отсутствия заболевания у женщин с отрицательным результатом выше при обследовании путем жидкостной цитологии.

Метод цитологического исследования – жидкостная цитология шейки матки, позволяет получить наиболее точный результат исследования клеток на наличие либо отсутствие патологии, высоко эффективен для выявления атипических и раковых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины репродуктивного возраста; жидкостная цитология; ПАП- тест.

Elgina S.I., Zolotorevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Y.

Kemerovo State Medical University,

Clinical polyclinic № 20, Kemerovo, Russia

APPLICATION OF LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DIAGNOSING CERVICAL PATHOLOGY

Objective – to study the advantages of liquid-based cytology in comparison with Pap-test in early diagnosis of cervical cancer.**Materials and methods:** The clinical records of 46 women of reproductive age were analysed. The women had applied to antenatal clinic in Clinical Polyclinic N 20 for routine examination and were studied by clinical, laboratory, statistical methods.

All women underwent cytological screening both with a technology such as the PAP test and a liquid-based one.

Results: The results of cytological screening by the PAP-test showed: the normal findings in 25 women (54.3 %); inflammatory type – in 18 (39.1 %). Three women had inadequate material sampling.

The results of cytological screening by liquid-based cytology showed: negative result – in 22 women (47.8 %); cytogram within normal limits (smear showed inflammatory process) – in 18 women (39.1 %); atypical squamous cells of undetermined significance – in 5 women (10.9 %); low degree of epithelial squamous lesions – in 1 woman (2.2 %).

The sensitivity of liquid-based cytology was 74.0 % while that of the Pap-test – 31.0 %. The specificity of liquid-based cytology (73.0 %) was lower than that of the PAP-test (86.0 %). The prognostic value of the positive result of the liquid-based cytology test (86.0 %) was identical to the PAP-test (85.0 %) prognostic value. However, the prognostic value of the negative result of the liquid-based cytology test (55.0 %) was much higher than that of the PAP-test (33.0 %).

Conclusion: Analyzing the results received it can be concluded that the liquid-based cytology makes it more likely to give a positive result in women who really have some disease, and to a lesser extent – in those who have no disease. Both screening methods have similar capacity to predict a disease. However, the prognosis of the probability of none disease in women with a negative result is higher with liquid-based cytology.

The method of cytological investigation – liquid cytology of the cervix – allows to obtain the most accurate result of the study of cells for the presence or absence of pathology and is highly effective for the detection of atypical and cancer cells.

KEY WORDS: women of reproductive age; liquid cytology; PAP-test.

Рак шейки матки попал в десятку самых распространенных онкологических заболеваний и занимает 5-е место. Ежегодно в мире выявляют

примерно 500000 новых случаев заболевания, из них 15000 в России. На долю этой болезни в среднем приходится 4,4 % в развитых странах, 5,2 % в РФ и до

15 % в развивающихся государствах [1-3]. В большинстве случаев рак шейки матки возникает у женщин в возрасте 50-60 лет, однако в последние десятилетия статистика говорит о смещении нижней возрастной границы этого вида рака до 37-40 лет [4, 5].

Заболеваемость и смертность от этой патологии значительно снизились за последние годы благодаря внедрению современных и точных методов диагностики и массового скрининга женщин.

Ранняя диагностика неоплазий и рака шейки матки — важнейшее направление современной гинекологии. Все диагностические методы и методики обследования шейки матки разрабатывались для ранней и дифференциальной диагностики именно этого заболевания и его облигатного предрака [6-8]. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) рекомендует в качестве скрининга «онкоцитологию (до 60 лет) + ВПЧ-тестирование (до 65 лет)» каждые 5 лет (2009) [9]. С 2015 года Общество гинекологов-онкологов (SGO) и Американское общество колоноскопии и цервикальной патологии (ASCCP) рекомендовали первичный ВПЧ-скрининг для женщин в возрасте 25 лет и старше [10, 11].

Всемирная организация здравоохранения (2014) рекомендует в качестве скрининга ВПЧ-тестирование, цитологическое и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты хотя бы один раз для каждой женщины в целевой возрастной группе 30-49 лет [12].

В Российской Федерации обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки [13].

Однако исторически основным методом диагностики рака шейки матки является цитологическое исследование эксфолиативного материала с шейки матки, предложенное Папаниколау в сороковых годах прошлого века (ПАП-тест).

Жидкостная цитология — альтернатива традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала [14-16]. Дальнейшая работа с клеточной суспензией происходит в лаборатории, и может быть частично или полностью автоматизирована. Жидкостная технология позволяет получить стандартизованные цитологические образцы высокого качества, избежать «загрязнения» препарата эритроцитами и вос-

палительными элементами, и распределить клетки без нагромождения на небольшом участке диаметром 1,2 см в виде равномерного монослоя. Преимуществом метода является уменьшение числа неадекватных мазков примерно в 10 раз, сокращение времени, необходимого для интерпретации мазка, возможность использовать оставшуюся клеточную суспензию для ВПЧ-тестирования и молекулярных тестов из того же образца в случае сомнительных результатов мазков [17-19].

В Кемеровской области, согласно приказу ДОЗН, жидкостная цитология применяется с 2016 года. В 2017 году вышли клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных)» (М., 2017), согласно которым проведение скрининга на рак шейки матки возможно как путем жидкостной цитологии, так и технологией ПАП-теста [20].

В связи с актуальностью проблемы ранней диагностики рака шейки матки изучение применения жидкостной цитологии представляет научный интерес.

Цель исследования — изучить преимущества жидкостной цитологии в сравнении с ПАП-тестом в ранней диагностике рака шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: проспективное со смешанной когортой (проспективная и ретроспективная).

Объектом явились 46 женщин репродуктивного возраста, исследованные клинико-анамнестическим, лабораторным и статистическими методами.

Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста, территориально прикрепленные к ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», проживающие на территории Кемеровской области, обратившиеся в женскую консультацию для планового гинекологического осмотра. Критерии исключения из исследования: девушки-подростки до 18 лет включительно и женщины старше 47 лет, отсутствие информированного согласия для участия в исследовании.

Диагноз при обращении у женщин поставлен в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ 10). Всем женщинам выполнен цитологический скрининг путем как технологии ПАП-теста, так и жидкостной.

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-48-56.
E-mail: elginas.i@mail.ru

В соответствии с клиническими рекомендациями интерпретация ПАП-теста проведена в соответствии с классами: класс 1 — норма, класс 2 — воспалительный тип; класс 3 — дискареоз; класс 4 — клетки подозрительные на рак или карциному; класс 5 — рак. Результаты жидкостной цитологии интерпретированы в соответствии с терминологической системой Бетесда: 1 — негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности; 2 — цитограмма в пределах нормы (воспалительный мазок); 3 — атипические клетки многослойного плоского или железистого эпителия неясного значения (ASC-US, AGC); 4 — низкая степень эпителиального плоскоклеточного поражения (L-SIL, легкая дисплазия, ВПЧ-инфекция); 5 — высокая степень эпителиального плоскоклеточного поражения (H-SIL, умеренная, тяжелая дисплазия) или атипические железистые клетки (NOS); 6 — плоскоклеточный рак (Squamous cell carcinoma) или эндцервикальная аденомакарцинома (AIS) [20].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и Stat Soft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). После получения результатов исследования для каждого скрининга определены чувствительность, специфичность и прогностическая ценность. Результаты исследования были обработаны с помощью программ Statistics Trial и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил $35 \pm 2,3$ лет.

При первичном обращении гинекологически здоровыми были 6 женщин (13,0 %). Острый кольпит диагностирован у 13 женщин (28,3 %); хронический цервицит — у 24 (52,2 %); вторичное бесплодие трубного генеза — у 6 (13,0 %); хронический аднексит — у 4 (8,7 %); нарушение менструального цикла в виде полименореи — у 3 (6,5 %); миома матки — у 2 (4,3 %); аденомиоз — у 2 (4,3 %); синдром поликистозных яичников, киста яичника, пролапс гениталий —

по одному случаю (2,2 %). Ранее в анамнезе имели эрозию шейки матки 10 женщин (43,5 %), двум из них проведена диатермоконизация шейки матки. Обследование на вирус папилломы человека выявило наличие 16 типа у 6 женщин (25,0 %).

Результаты цитологического скрининга путем ПАП-теста показали норму у 25 женщин (54,3 %), воспалительный тип — у 18 (39,1 %). У 3 женщин забор материала был неадекватный.

Результаты цитологического скрининга путем жидкостной цитологии показали негативный результат у 22 женщин (47,8 %), цитограмму в пределах нормы (воспалительный мазок) — у 18 (39,1 %), атипические клетки многослойного плоского эпителия неясного значения — у 5 (10,9 %), низкую степень эпителиального плоскоклеточного поражения — у 1 (2,2 %).

Чувствительность ПАП-теста составила 31,0 % и была значительно ниже, чем жидкостной цитологии — 74,0 %. Специфичность ПАП-теста была выше и составила 86,0 %, в то время как жидкостной цитологии — 73,0 %. Прогностическая ценность положительного результата ПАП-теста соответствовала жидкостной цитологии (соответственно, 85,0 % и 86,0 %). Прогностическая ценность отрицательного результата теста жидкостной цитологии оказалась выше, чем у ПАП-теста (соответственно, 55,0 % и 33,0 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторная диагностика относится к ключевым методам скрининга поражений шейки матки. Цитологическое исследование мазков с экто- и из эндцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга. Применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет улучшить выявляемость патологии на этапе цервикальных эпителиальных неоплазий, обеспечить персонализированный учет женщин, облегчить организационные трудности скрининга, так как ВПЧ-тестирование может быть проведено без дополнительного визита пациенток.

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доцент, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗОЛОТОРЕВСКАЯ Ольга Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово, Россия. E-mail: halepa-o@yandex.ru

РАЗУМОВА Виктория Анатольевна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatr@z@mail.ru

КРАТОВСКИЙ Алексей Юрьевич, студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatr@z@mail.ru

Information about authors:

YELGINA Svetlana Ivanovna, docent, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ZOLOTOREVSKAYA Olga Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Clinical polyclinic № 20, Kemerovo, Russia. E-mail: halepa-o@yandex.ru

RAZUMOVA Victoria Anatolyevna, 5th year student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatr@z@mail.ru

KRATOVSKIY Aleksey Yurievich, 5th year student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatr@z@mail.ru

Анализируя полученные результаты нами установлено, что жидкостная цитология позволяет с большей точностью вероятности дать положительный результат у женщин, у которых болезнь действительно существует, и в меньшей степени, у которых болезни нет. Вероятность наличия заболевания оба скрининга прогнозируют одинаково. Прогноз вероятности отсутствия заболевания у женщин с отрицательным результатом выше при обследовании путем жидкостной цитологии.

ВЫВОДЫ:

Таким образом, метод цитологического исследования — жидкостная цитология шейки матки — позволяет получить наиболее точный результат исследова-

ния клеток на наличие либо отсутствие патологии, высоко эффективна для выявления атипических и раковых клеток. Дополнительные преимущества жидкостной цитологии: быстрое приготовление препарата; продолжительный срок годности и хранения материала; возможность приготовления нескольких цитологических препаратов из полученного биоматериала; применение стандартизированных методик окрашивания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Axel EM. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Oncogynecology*. 2015; (1): 6-15. Russian (Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России //Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6-15.)
2. Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology /Ed. VN Serova, GT Sukhikh, VN Prilepsky, VE Radzinsky. M.: GEOTAR-Media, 2016. 1136 p. Russian (Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.)
3. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. National guidelines on gynecology /ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)
5. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing doctors /ed. SI Rogovskoy, EV Lime. M.: Editorial office of the magazine Status Praesens, 2014. 832 p. Russian (Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руков. для практик. врачей /под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала Status-Praesens, 2014. 832 с.)
6. Apgar BS., Brotsman G.L., Spitzer M. /Ed. VN Prilepsky, TN Bebnvoy. Clinical colposcopy: practical guidance. M.: Practical medicine, 2014. 384 p. Russian (Клиническая кольпоскопия: практ. руков. /Б.С. Аппар, Г.Л. Брочман, М. Шпицер. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.)
7. Korolenkova LI. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: a clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M., 2017. 300 p. Russian (Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.)
8. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control October FIGO 2009.
9. Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP): Interim clinical guidance for primary hrHPV testing 2015.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion Number 704, June 2017.
11. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. WHO 2nd-ed. 2014. 393p.
12. Order of the Ministry of Health of Russia from 1 November 2012 N 572n «On approval of the order of rendering medical assistance on the profile of obstetrics and gynecology» (excluding the use of assisted reproductive technologies)» Russian (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий))
13. Timush E, Adams KX. Cervix. Cytological atlas. Translation from English ed. NI Kondrikova, M., 2009. 21 c. Russian (Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. М., 2009. 21 с.)
14. Prevention of cervical cancer: a guide for doctors Ed. GT Sukhikh, VN Prilepskaya. M.: MEDpress-inform, 2012. 190 p. Russian (Профилактика рака шейки матки: руков. для врачей /под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.)
15. Fluid and traditional cytology in diseases of the cervix. Ed. IP Shabalova et KT Kasoyan. ООО «Izdatelstvo»Triada», 2015. 316. Russian (Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки, под редакцией И.П. Шабаловой и К.Т. Касоян. М.: ООО «Изд-во «Триада», 2015. 316 с.)
16. Diseases of the cervix and genital infections. Ed. VN Prilepsky. M.: GEOTAR-Media, 2016. 384 p. Russian (Заболевания шейки матки и генитальные инфекции /под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.)
17. Cobucci R, Maisonneuve M et al. Pap-test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer*. 2016; 53(1): 74-76.
18. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use. *Pathologie*. 2016; Sep 15. [Epub. a head of print].
19. National guidelines on gynecology. Ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)
20. Benign and precancerous diseases of the cervix from the position of cancer prevention (protocols of diagnosis and management of patients): Clinical recommendations. M., 2017. 37 p. Russian (Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных): Клин. реком. М., 2017. 37 с.)

* * *